

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340943/17820	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/01573	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08/06/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)) 09/06/1999
Déposant LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucun des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/01573

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/52 A61K31/485 A61P25/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, LIFESCIENCES

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 647 448 A (EURO CELTIQUE SA) 12 avril 1995 (1995-04-12) cité dans la demande revendications 1-3,10,12,15,20; exemples 2,3	1-10
A	FR 2 771 291 A (ETHYPHARM LAB PROD ETHIQUES) 28 mai 1999 (1999-05-28) revendications 1,4,5,12; exemple 3	1-10
A	EP 0 377 518 A (FAULDING F H & CO LTD) 11 juillet 1990 (1990-07-11) cité dans la demande revendications 1,4,5,11-24; exemple 1	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 00/01573

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0647448	A	12-04-1995	AT 172376 T	15-11-1998
			AU 1780797 A	05-06-1997
			AU 4449399 A	14-10-1999
			AU 722358 B	27-07-2000
			AU 5299598 A	26-03-1998
			AU 6610594 A	12-01-1995
			AU 7445594 A	11-05-1995
			BG 62316 B	31-08-1999
			BG 99077 A	30-06-1995
			CA 2127166 A	02-01-1995
			CA 2133503 A	08-04-1995
			CZ 9401550 A	18-01-1995
			DE 69414046 D	26-11-1998
			DE 69414046 T	22-04-1999
			EG 20600 A	30-09-1999
			EP 0636370 A	01-02-1995
			ES 2124372 T	01-02-1999
			FI 943141 A	02-01-1995
			FI 944712 A	08-04-1995
			HU 70938 A	28-11-1995
			HU 74916 A	28-03-1997
			IL 109944 A	06-12-1998
			JP 7149648 A	13-06-1995
			JP 7206679 A	08-08-1995
			NO 942470 A	02-01-1995
			NO 943761 A	10-04-1995
			NZ 260883 A	24-06-1997
			PL 304062 A	09-01-1995
			SG 50706 A	20-07-1998
			SK 76394 A	09-08-1995
			US 5968551 A	19-10-1999
			ZA 9407742 A	18-05-1995
FR 2771291	A	28-05-1999	AU 1170499 A	15-06-1999
			EP 1032374 A	06-09-2000
			WO 9926608 A	03-06-1999
			NO 20002605 A	05-07-2000
			US 6077544 A	20-06-2000
			ZA 9810631 A	24-05-1999
EP 0377518	A	11-07-1990	AT 133862 T	15-02-1996
			AT 167629 T	15-07-1998
			AU 617573 B	28-11-1991
			AU 4773290 A	12-07-1990
			CA 2007181 A,C	06-07-1990
			DE 69025208 D	21-03-1996
			DE 69025208 T	13-06-1996
			DE 69032445 D	30-07-1998
			DE 69032445 T	18-02-1999
			DK 377518 T	24-06-1996
			EP 0609961 A	10-08-1994
			ES 2085886 T	16-06-1996
			ES 2120562 T	01-11-1998
			GR 3019201 T	30-06-1996
			HK 154296 A	16-08-1996
			JP 2937376 B	23-08-1999
			JP 3002114 A	08-01-1991
			NZ 232029 A	28-04-1992

Information on patent family members

P R 00/01573

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 décembre 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/74659 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: A61K 9/52,
31/485, A61P 25/04

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01573

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 8 juin 2000 (08.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/07259 9 juin 1999 (09.06.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES
ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550
Houdan (FR).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*):
MARECHAL, Dominique [FR/FR]; 26A 12, boulevard
de l'Europe, F-28100 Dreux (FR). LOURY, Pascal
[FR/FR]; 91, rue de Versailles, F-78150 Le Chesnay
(FR). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11, rue du 8 Mai 1945,
F-27400 Montauve (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: MORPHINE SULPHATE MICROGRANULES, METHOD FOR PREPARING SAME AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: MICROGRANULES DE SULFATE DE MORPHINE, PROCÉDE DE PREPARATION ET COMPOSITION LES CONTENANT

(57) Abstract: The invention concerns a novel oral formulation with prolonged release of morphine sulphate in the form of microgranules. Each microgranule comprises a neutral support coated with an active layer and a prolonged release layer. The invention is characterised in that the prolonged release layer contains a methacrylic acid and methacrylate methyl ester copolymer whereof the relative proportion of carboxyl groups and ester groups is equal to about 0.5, and a silica exhibiting hydrophobic property. The invention also concerns a method for preparing said microgranules carried out entirely in an aqueous medium by producing neutral support grains.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une nouvelle formulation orale à libération prolongée de sulfate de morphine sous forme de microgranules. Chaque microgranule comprend un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une silice présentant un caractère hydrophobe. La présente invention concerne également un procédé de préparation de ces microgranules entièrement réalisé en milieu aqueux par montages des grains supports neutres.

WO 00/74659 A1

MICROGRANULES DE SULFATE DE MORPHINE, PROCEDE DE PREPARATION ET
COMPOSITION LES CONTENANT

La présente invention concerne une nouvelle formulation du
5 sulfate de morphine à libération prolongée pour administration orale.

La présente invention s'étend en outre au procédé de fabrication
de cette formulation et aux préparations pharmaceutiques la contenant.

Dans la présente demande, on entend par "sulfate de morphine"
le sel de sulfate, éventuellement hydraté, du (5 alpha, 6 alpha)-7,8-
10 didéhydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol.

L'administration de sulfate de morphine par voie orale est le
traitement le mieux adapté pour soulager des douleurs chroniques. De
nombreuses formulations orales de sulfate de morphine ont été décrites dans
l'art antérieur.

15 EP 205 282 (EUROCELTIQUE) porte sur des granules
comprenant le sulfate de morphine, un alcool aliphatique et une
hydroxyalkylcellulose hydrosoluble.

Ces granules sont enrobés d'un dérivé de cellulose mucoadhésif,
comme l'hydroxypropylméthylcellulose et présentent un profil de libération
20 sur 12 heures, avec un pic plasmatique situé entre 1 et 3 heures.

EP 377 518 (FAULDING) décrit des granules à libération
prolongée contenant un principe actif très hydrosoluble, comme la morphine.
Les granules permettent de maintenir des taux plasmatiques supérieurs à 75
% du maximum pendant au moins 3 heures.

25 Ces granules comprennent un noyau actif enrobé d'une couche
polymérique permettant une libération lente du principe actif à un pH très
acide et une libération constante moins lente du principe actif à un pH moins
acide à basique sur une période de temps étendue.

Cette couche polymérique contient trois composés : une matrice
30 polymérique insoluble quelque soit le pH, un polymère entérique dont la
solubilité est pH dépendante et un polymère soluble en milieu acide.

Les préparations décrites dans EP 377 518 présentent une biodisponibilité nécessitant une administration qui doit être au moins bi-journalière.

EP 553 392 (EUROCELTIQUE) a pour objet un procédé de
5 préparation d'une formulation stable à libération prolongée constituée des granules obtenus en lit d'air fluidisé par pulvérisation d'une solution aqueuse de principe actif sur des neutres, suivi d'un enrobage par l'HPMC, d'un enrobage avec un polymère acrylique et d'un film de protection nécessaire pour réduire l'agglomération des granules.

10 EP 636 366 (EUROCELTIQUE) décrit des microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant un noyau neutre enrobé d'une couche active constituée d'un mélange principe actif / HPMC, d'une couche à libération prolongée constituée d'Eudragit® RS D et/ou d'Eudragit® RL D, et d'un film d'HPMC, qui représente 5 % de gain de
15 masse.

Dans les documents EP 533 392 et EP 636 366 les granules subissent un traitement thermique au dessus de la température de transition vitreuse de l'enrobage polymérique afin de stabiliser sa structure. Ce traitement thermique est effectué à 45°C environ pendant au moins 24
20 heures, ce qui allonge considérablement la durée du procédé.

EP 647 448 (EUROCELTIQUE) décrit des granules de sulfate de morphine dont le profil de dissolution in vitro s'étend sur 24 heures. Les granules sont constitués de neutres enrobées de principe actif et de lactose. La couche active est recouverte d'un film d'Opadry® puis enrobée avec de
25 l'Aquacoat ECD 30®, de l'Eudragit RS 30 D® ou un mélange Eudragit RS®/Eudragit RL® : 97,5 / 2,5. Le titre des granules décrits dans ce document est assez faible, de l'ordre de 15 %.

US 5 445 829 (KV Pharmaceutical) porte sur une formulation capable de relarguer le principe actif exclusivement entre 12 et 24 heures
30 après l'administration.

Cette formulation contient 0 à 50 % de particules immédiates et le complément de particules à libération contrôlée, constituées de particules immédiates enrobées d'un dérivé de cellulose comme polymère retardateur.

WO 94/22431 (KAPIPHARMACIA) décrit une formulation à libération contrôlée d'un sel de morphine.

Cette formulation peut être administrée en une seule prise journalière. A 32 heures, la concentration plasmatique est supérieure à $C_{max}/2$ et les fluctuations du profil de libération sont très faibles sur cette période si bien que la concentration plasmatique est quasiment constante sur 24 heures.

La formulation décrite dans WO 94/22431 est par exemple constituée de granules contenant un cœur de sel de morphine, de lactose et d'un liant, enrobé d'un film d'HPMC/EC et de triéthylcitrate.

Cette formulation utilise un mélange de deux polymères, l'un étant soluble et l'autre insoluble dans l'eau.

WO 95/31972 (EUROCELTIQUE) décrit des granules de sulfate morphine à libération prolongée constitués d'un noyau neutre enrobé de principe actif et de lactose hydraté dont la densité apparente est comprise entre 0,4 et 0,9 g/ml. La couche à libération retardée enrobant le principe actif contient par exemple un polymère acrylique, une alkylcellulose, une huile végétale hydrogénée ou un de leurs mélanges.

Ce document enseigne que la fixation du sulfate de morphine sur les noyaux neutres nécessite l'adjonction du lactose comme diluant.

Les profils de libération des microgranules donnés en exemple montrent que ces granules sont adaptés à une prise jour.

WO 96/14059 (EUROCELTIQUE) décrit un procédé d'extrusion de particules sphériques contenant du sulfate de morphine, un support dont le point de fusion est compris entre 35 et 150°C, un agent à libération prolongée.

Le support est une huile végétale hydrogénée ou un PEG (Mw 1000 – 20000). Le profil de dissolution in vitro de ces particules est de 67 % à 24 heures. Aucun résultat in vitro n'est fourni.

WO/960066 (ALZA) décrit une composition contenant du sulfate de morphine, de la polyvinylpyrrolidone et un polyoxyde d'alkylène.

Ce document prétend que la formulation procure une libération prolongée dans le temps mais ne donne aucun exemple ni in vitro ni in vivo, si bien qu'il est difficile à la lecture du document d'estimer si l'administration doit être d'une ou de plusieurs prises jour.

L'objet de la présente invention concerne des microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant chacun un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une silice présentant un caractère hydrophobe.

La silice hydrophobe représente avantageusement 0,2 à 1 % en poids des microgranules. On préfère l'Aerosil® R 972 comme silice hydrophobe.

Les microgranules de l'invention présentent notamment l'avantage d'être dépourvus d'un film de protection enrobant la couche à libération prolongée. En outre, il n'est pas nécessaire de faire subir aux microgranules un traitement thermique de très longue durée (supérieure à 24 heures) comme dans l'art antérieur pour améliorer la structure de la couche à libération prolongée.

Le copolymère acrylique représente avantageusement 5 à 15 % en poids des microgranules.

La proportion massique relative du sulfate de morphine et du grain support neutre est de préférence comprise entre 40/60 et 60/40.

Le sulfate de morphine représente avantageusement 30 à 40 % en masse des microgranules.

Le grain support neutre enrobé de la couche active contient de préférence 40 % à 50 % de sulfate de morphine et 10 à 20 % d'un liant pharmaceutiquement acceptable.

La couche à libération prolongée contient de préférence un plastifiant et un lubrifiant. Le plastifiant et le lubrifiant sont choisis parmi les plastifiants et les lubrifiants pharmaceutiquement acceptables bien connus de l'homme du métier. Le plastifiant est par exemple le triéthylcitrate.

5 La composition des microgranules suivant l'invention est avantageusement la suivante :

	Sulfate de morphine	30	-	40 %
	Grain support neutre	30	-	40 %
	Liant	10	-	20 %
10	Copolymère d'acide méthacrylique	5	-	15 %
	Plastifiant	1	-	2,5 %
	Lubrifiant	2	-	4 %
	Silice hydrophobe	0,2	-	1 %

Les grains supports neutres sont une granulométrie comprise
15 entre 200 et 1000 μm , de préférence entre 400 et 600 μm .

La présente invention concerne également un procédé de préparation des microgranules décrits précédemment. Ce procédé est entièrement réalisé en milieu aqueux. Il comprend une étape de montage en solution aqueuse du principe actif sur des grains supports neutres, et une
20 étape d'enrobage avec un copolymère méthacrylique, toujours en solution aqueuse.

Les granules sont avantageusement préparés dans une turbine rotative perforée ou un lit d'air fluidisé. La pulvérisation des solutions et/ou suspensions de montage et d'enrobage est de préférence continue et suivie
25 d'une étape de séchage à une température comprise entre 30 et 65°C.

Il n'est pas nécessaire que les granules selon l'invention subissent un traitement thermique pour que la structure du film soit satisfaisante.

La présente invention concerne enfin les compositions pharmaceutiques contenant les microgranules de l'invention éventuellement
30 obtenus selon le procédé décrit précédemment.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Les pourcentages sont exprimés en poids.

La figure représente la moyenne du profil de dissolution in vitro de quatre formulations selon l'invention (courbes 1, 2, 3 et 4). Le pourcentage de dissolution est en abscisse et le temps (heures) en ordonnée.

5

Exemple 1 (Lot A)

- **Préparation des granules**

10

On prépare une solution de montage contenant 74,7 % d'eau purifiée, 6,6% de Pharmacoat 603® (hydroxypropylméthylcellulose) et 18,7 % de sulfate de morphine. L'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité de la solution puis pendant tout le montage.

15

Des grains supports neutres (400-600 µm) sont placés dans une turbine perforée en rotation. Le montage du principe actif est effectué sur les neutres par pulvérisation continue de la solution de montage décrite précédemment, avec un support d'air chaud à une température comprise entre 35 et 60°C.

20

La masse des microgranules actifs obtenue est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,71 à 0,85 mm.

25

On prépare une suspension d'enrobage en ajoutant successivement dans de l'eau purifiée, de l'Eudragit® RS 30 D (copolymère d'acide méthacrylique), du triéthylcitrate, du talc et de l'Aerosil® R 972 (silice hydrophobe). L'agitation de la suspension est maintenue jusqu'à homogénéité du mélange, puis durant tout l'enrobage.

30

Les microgranules actifs sont placés dans une turbine perforée en rotation et pulvérisés de façon continue avec la suspension d'enrobage décrite précédemment, à une température de 30°C. La masse de

microgranules obtenus est tamisée sur une grille d'ouverture de maille allant de 0,8 à 1 mm.

Cette étape peut être répétée une ou plusieurs fois. Les granules sont ensuite lubrifiés avec une quantité de talc équivalente à 0,5 % de la
5 masse enrobée obtenue.

Les microgranules obtenus ont la composition suivante :

	Lot A	
	Quantité mg	% massique
Sulfate de morphine	12,5	37,3
Neutres	12,5	37,3
Pharmacoat 603®	4,4	13,0
Eudragit RS 30 D®	2,7	8,2
Triéthyl citrate	0,5	1,6
Talc	0,7	2,1
Aerosil R 972®	0,1	0,4
Teneur (mg/g)	371	

10 • Essais de dissolution in vitro

Les microgranules obtenus précédemment sont dissous dans 500 ml d'eau à 37°C dans un appareil à palettes tournant à 100 tours/min. La lecture de l'absorbance U.V. est mesurée à deux longueurs d'onde 285 nm et
15 310 nm.

Temps (heures)	Lot A											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
Pourcentage de dissolution	6,6	20,8	38,8	55,8	69,9	79,9	86,3	90,7	93,2	94,8	97,8	98,3

Le profil de dissolution in vitro du lot A est représenté par la courbe 3 de la figure.

- **Essais de stabilité des gélules de microgranules (lot A1)**

5

Les propriétés de stabilité des microgranules obtenus précédemment et conditionnés en gélules de taille 3 contenant 60 mg de sulfate de morphine chacune, sont mesurées dans des conditions de stockage à 25°C et 60% d'humidité relative, pendant 24 mois.

10

On observe que la teneur en eau des microgranules est stable à 6 % en moyenne, que l'aspect des gélules est satisfaisant, et que le titre en principe actif est conforme et homogène.

Les profils de dissolution sont assez stables au cours du temps.

Au bout de 24 mois, la teneur en impuretés pseudomorphine et ampomorphine est conforme aux normes (soit inférieure à 0,5 %).

15

La stabilité des mêmes gélules est également étudiée pendant 6 mois à 40°C et 75 % d'humidité relative.

On observe que le titre en principe actif est conforme et homogène. La dissolution est stable à 6 mois. Par ailleurs, la teneur en eau est stable.

20

Les résultats de stabilité sont présentés dans les tableaux suivants.

25

30

Pourcentage de dissolution in vitro (lot A1)								
Conditions de stockage 25°C, 60 % HR								
Heures	T0	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
1	7,8	7,4	7,7	7,1	6,1	6,5	6,4	5,5
2	21,6	21,9	23,2	22,4	18,9	19,7	20,1	17,0
4	55,2	57,3	60,2	58,1	52,7	53,1	52,9	50,6
6	78,9	81,7	83,7	81,0	77,8	76,1	73,4	76,1
8	89,9	93,4	93,8	90,8	90,1	86,7	81,9	88,5
12	96,0	100,2	98,8	95,9	97,5	93,0	86,2	95,4
16	96,4	100,6	99,8	96,9	98,7	94,6	86,9	95,4

Pourcentage de dissolution in vitro (lot A1)					
Conditions de stockage 40°C, 75 % HR					
Heures	T0	1M	2M	3M	6M
1	7,8	6,0	5,9	6,1	6,3
2	21,6	19,8	19,7	19,7	21,0
4	55,2	57,1	57,3	57,0	58,7
6	78,9	83,1	81,8	81,9	83,2
8	89,9	94,3	92,1	92,9	94,0
12	96,0	100,1	97,5	98,7	100,3
16	96,4	101,5	98,0	99,6	102,4

Teneur en principe actif (lot A1)										
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C, 60 % HR	Mg/gélule	59,0	58,4	–	56,7	59,3	58,1	58,0	57,6	57,0
	Variation en %	–	-1,0	–	-3,9	0,5	-1,5	-1,7	-2,4	-3,4
40°C, 75 % HR	mg/gélule	59,0	57,4	58,7	57,5	58,4	–	–	–	–
	Variation en %	0	2,7	-0,5	-2,5	-1,0	–	–	–	–

		Teneur en eau (Karl Fisher) (lot A1)								
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C, 60 % HR		6,1 %	5,9 %	–	5,9 %	6,1 %	4,8 %	6,1 %	6,1 %	5,9 %
40°C, 75 % HR		6,1 %	6,6, %	6,0 %	5,3 %	6,8 %	–	–	–	–

- Etude pharmacocinétique n°1.

On compare la biodisponibilité du lot de gélules A1 à celle d'une formulation de morphine de référence (dosée à 30 mg), après administration d'une dose répétée de 7 jours chez 24 volontaires sains

Concentration plasmatique en				
	Morphine		6-glucuronide-morphine	
	Gélules de microgranules (lot A1) 60 mg	Référence (lot S 1079) 30 mg	Gélules de microgranules (lot A1) 60 mg	Référence (lot S 1079) 30 mg
C _{max} (ng/ml)*	18,3	12,8	77,6	59,2
C _{min} (ng/ml)**	7,9	6,8	31,0	30,4
T _{max} (h)*	5	5	6	3

*moyennes

** médianes

On remarque qu'à J7, les concentrations plasmatiques en morphine à 24 heures des gélules de l'invention sont plus élevées que les concentrations plasmatiques de la référence à 12 heures (+ 1,1 ng/ml) ce qui laisse présager une bonne couverture sur 24 heures.

- Etude pharmacocinétique n°2.

On compare la biodisponibilité de gélules du lot A2 à celle d'une formulation de morphine de référence, après administration d'une dose
5 unique de 60 mg chez des volontaires sains.

Les gélules du lot A2 sont de taille 3 et dosés à 60 mg de sulfate de morphine par gélule.

	Concentration plasmatique en			
	Morphine		6-glucuronide-morphine	
	Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)	Référence de l'art antérieur (lot S 1055)	Gélules de microgranules de l'invention (lot A2)	Référence de l'art antérieur (lot S 1055)
C_{\max} (ng/ml)*	6,97	13,16	64,0	114,8
C_{\min} (ng/ml)**	6,0	2,0	5,0	3,0
T_{\max} (h)*	218,9	186,9	1471,49	1536,5

10 *moyennes

** médianes

La formulation de l'invention et la référence sont bioéquivalentes sur les paramètres d'aires sous courbes, ce qui démontre une absorption
15 équivalente des deux produits. En revanche, le profil de libération de la formulation de l'invention apparaît plus retard que la référence avec un T_{\max} plus tardif et un C_{\max} plus bas.

20

Exemple 2 (lots B, C et D)

- Préparation des granules

5 On prépare des granules de composition suivante en suivant le protocole de l'exemple 1.

	Lot B		Lot C		Lot D	
	Quantité (kg)	% massique	Quantité (kg)	% massique	Quantité (g)	% massique
Sulfate de morphine	13,7	35,1	31,0	40,9	728,8	41,9
Neutres	15,4	39,7	26,0	34,3	573,7	33,0
Pharmacoat 603®	4,8	12,3	10,8	14,3	204,1	11,7
PEG 4000	-	-	-	-	51,0	2,9
Eudragit RS 30 D®	3,2	8,2	5,1	6,7	126,5	7,3
Triéthyl citrate	0,6	1,6	1,0	1,3	24,9	1,4
Talc	1,0	2,6	1,7	2,2	24,9	1,4
Aerosil®	0,1	0,40	0,2	0,3	6,2	0,4
Teneur (mg/g)	371,3		368,5		397,9	

10 Le lot B est préparé comme dans l'exemple 1 dans une turbine perforée GLATT, tandis que les lots C et D sont respectivement préparés dans une turbine perforée O'HARA et dans un LAF HUTTLIN.

- Essais de dissolution in vitro des microgranules

Temps (h)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24
% de dissolution	Lot B	11,0	29,0	46,2	60,4	71,5	79,9	86,0	90,3	93,4	95,5	98,7	-	-
	Lot C	5,3	22,2	42,1	58,5	71,6	81,6	88,5	93,0	95,9	97,8	100,4	-	-
	Lot D	7,1	20,2	34,8	47,9	58,7	67,4	74,5	80,2	85,0	88,7	97	99,6	100,5

Les profils de dissolution in vitro des lots B, C et D sont respectivement représentés par les courbes 2, 1 et 4 de la figure.

• **Essais de dissolution des gélules de microgranules**

5

Les gélules des lots B2, B1, D1 et C1 sont dosées à 60 mg de sulfate de morphine.

Temps (h)		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
% dissolution	Lot B1	15,2	34,1	51,1	64,8	75,3	83,2	93,3	–	100,4	–
	Lot C1	6,5	24,1	–	60,3	–	81,9	92,2	96,3	97,4	98,5

- 10 • **Essais de stabilité à 25°C, 60 % HR du lot de gélules B2 (microgranules du lot B)**

	T0	15J	1M	2M	3M	6M
Teneur en eau (%)	–	5,50 %	6,00 %	6,16 %	6,00 %	6,02 %
Dissolution (heures)						
1	21,2	19,2	14,7	6,9	15,6	16,6
2	45,1	43,1	29,5	22,1	35,7	37,9
3	63,5	62,0	42,9	36,7	53,3	55,8
4	76,1	75,7	54,4	49,4	67,1	69,3
5	85,2	85,2	64,0	60,1	77,3	79,3
6	91,3	91,6	71,9	68,8	84,8	86,5
7	95,5	95,7	78,2	76,0	90,3	91,5
8	98,2	98,4	83,6	81,5	94,1	95,0
12	102,2	102,9	96,3	93,1	101,2	101,0

- Essais de stabilité à 40°C, 75 % HR du lot de gélules D1 (microgranules du lot D)

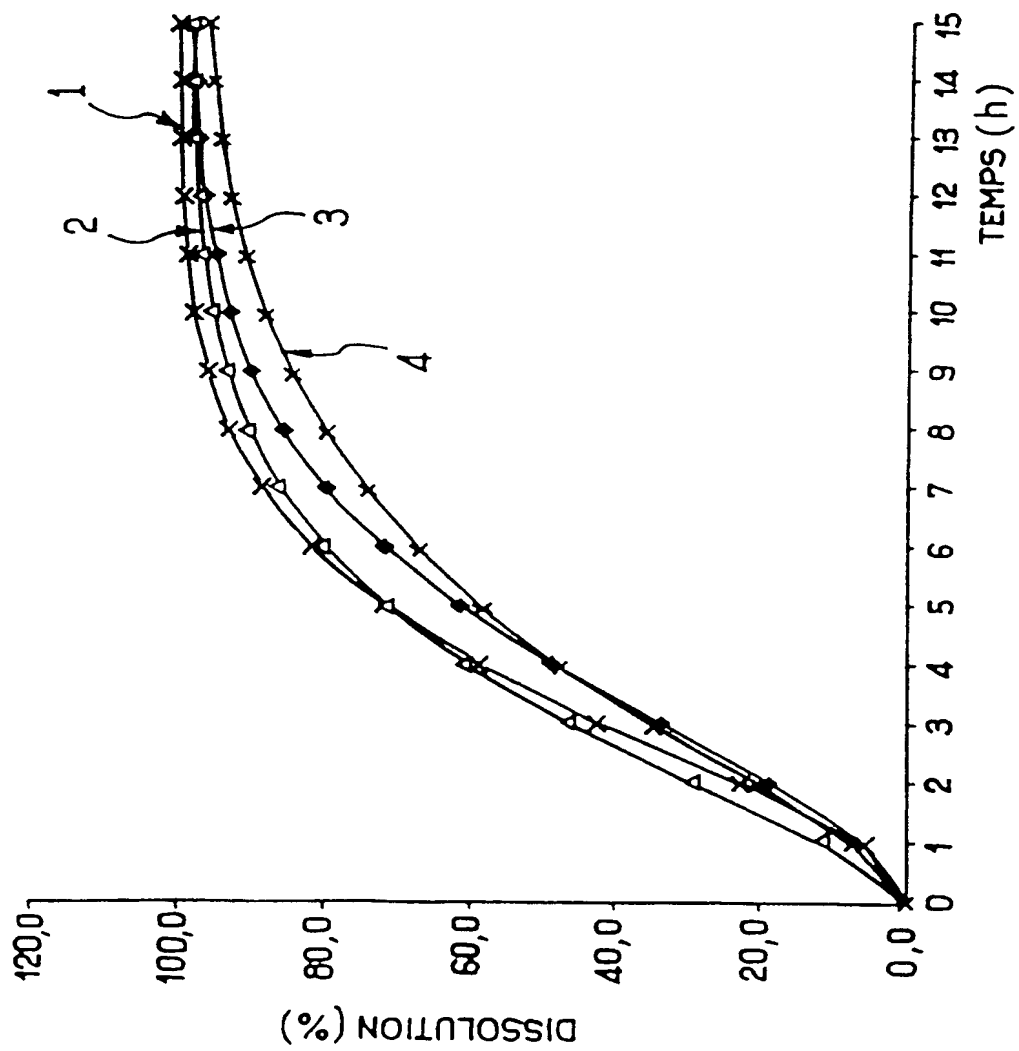
	T0	15J	1M	2M	3M	6M
Teneur en eau (%)	6,19 %	6,40 %	6,29 %	6,20 %	6,30 %	6,38 %
Dissolution (heures)						
1	11,8	11,9	12,2	12,6	11,6	12,5
2	28,7	28,7	31,0	33,1	31,6	34,3
3	45,8	45,2	48,1	50,6	49,1	51,8
4	59,3	58,4	61,2	63,9	62,5	64,9
5	69,8	68,8	71,5	74,1	72,8	75,2
6	77,9	77,1	79,6	82,1	80,7	83,0
8	88,5	88,8	90,3	91,9	90,8	88,7
10	94,2	95,5	95,4	96,0	95,0	95,7
12	97	98,7	97,6	97,5	96,7	97,1

REVENDICATIONS

1. Microgranules de sulfate de morphine à libération prolongée comprenant
5 chacun un grain support neutre enrobé d'une couche active et d'une
couche à libération prolongée, caractérisés en ce que la couche à
libération prolongée contient un copolymère d'acide méthacrylique et
d'ester méthyl méthacrylate dont la proportion relative des groupes
10 carboxyles libres et des groupes esters est égale à 0,5 environ, et une
silice présentant un caractère hydrophobe.
2. Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce que la silice
hydrophobe représente de 0,2 à 1 % en poids des microgranules.
- 15 3. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés
en ce que le copolymère acrylique représente avantageusement 5 à 15 %
en poids des microgranules.
4. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce
20 que le grain support neutre enrobé de la couche active contient 40 % à 50
% de sulfate de morphine et 10 à 20 % d'un liant pharmaceutiquement
acceptable.
5. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisés en ce
25 que la couche à libération prolongée contient un plastifiant comme le
triéthylcitrate et un lubrifiant.
6. Microgranules selon les revendications 4 et 5 caractérisés en ce que leur
composition est la suivante :
- | | | |
|----|----------------------|-----------|
| 30 | Sulfate de morphine | 30 - 40 % |
| | Grain support neutre | 30 - 40 % |

	Liant	10 - 20 %
	Copolymère d'acide méthacrylique	5 - 15 %
	Plastifiant	1 - 2,5 %
	Lubrifiant	2 - 4 %
5	Silice hydrophobe	0,2 - 1 %

7. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la proportion massique relative du sulfate de morphine et du grain support neutre est comprise entre 40/60 et 60/40.
- 10 8. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le sulfate de morphine représente 30 à 40 % en masse des microgranules.
- 15 9. Procédé de préparation des microgranules selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la couche active et la couche à libération prolongée sont appliquées sur les grains neutres, par montage en solution aqueuse.
- 20 10. Composition pharmaceutique contenant les microgranules selon l'une des revendications 1 à 8 éventuellement obtenus selon le procédé de la revendication 9.

FIG. unique

INTERNATIO SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/FR 00/01573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/52 A61K31/485 A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, LIFESCIENCES

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 647 448 A (EURO CELTIQUE SA) 12 April 1995 (1995-04-12) cited in the application claims 1-3,10,12,15,20; examples 2,3 ----	1-10
A	FR 2 771 291 A (ETHYPHARM LAB PROD ETHIQUES) 28 May 1999 (1999-05-28) claims 1,4,5,12; example 3 ----	1-10
A	EP 0 377 518 A (FAULDING F H & CO LTD) 11 July 1990 (1990-07-11) cited in the application claims 1,4,5,11-24; example 1 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2000

Date of mailing of the international search report

06/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0647448 A	12-04-1995	AT 172376 T	15-11-1998
		AU 1780797 A	05-06-1997
		AU 4449399 A	14-10-1999
		AU 722358 B	27-07-2000
		AU 5299598 A	26-03-1998
		AU 6610594 A	12-01-1995
		AU 7445594 A	11-05-1995
		BG 62316 B	31-08-1999
		BG 99077 A	30-06-1995
		CA 2127166 A	02-01-1995
		CA 2133503 A	08-04-1995
		CZ 9401550 A	18-01-1995
		DE 69414046 D	26-11-1998
		DE 69414046 T	22-04-1999
		EG 20600 A	30-09-1999
		EP 0636370 A	01-02-1995
		ES 2124372 T	01-02-1999
		FI 943141 A	02-01-1995
		FI 944712 A	08-04-1995
		HU 70938 A	28-11-1995
		HU 74916 A	28-03-1997
		IL 109944 A	06-12-1998
		JP 7149648 A	13-06-1995
		JP 7206679 A	08-08-1995
		NO 942470 A	02-01-1995
		NO 943761 A	10-04-1995
		NZ 260883 A	24-06-1997
		PL 304062 A	09-01-1995
		SG 50706 A	20-07-1998
		SK 76394 A	09-08-1995
		US 5968551 A	19-10-1999
		ZA 9407742 A	18-05-1995
FR 2771291 A	28-05-1999	AU 1170499 A	15-06-1999
		EP 1032374 A	06-09-2000
		WO 9926608 A	03-06-1999
		NO 20002605 A	05-07-2000
		US 6077544 A	20-06-2000
		ZA 9810631 A	24-05-1999
EP 0377518 A	11-07-1990	AT 133862 T	15-02-1996
		AT 167629 T	15-07-1998
		AU 617573 B	28-11-1991
		AU 4773290 A	12-07-1990
		CA 2007181 A,C	06-07-1990
		DE 69025208 D	21-03-1996
		DE 69025208 T	13-06-1996
		DE 69032445 D	30-07-1998
		DE 69032445 T	18-02-1999
		DK 377518 T	24-06-1996
		EP 0609961 A	10-08-1994
		ES 2085886 T	16-06-1996
		ES 2120562 T	01-11-1998
		GR 3019201 T	30-06-1996
		HK 154296 A	16-08-1996
		JP 2937376 B	23-08-1999
		JP 3002114 A	08-01-1991
		NZ 232029 A	28-04-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter application No

PCT/FR 00/01573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0377518 A		US 5330766 A	19-07-1994
		US 5378474 A	03-01-1995
		US 5202128 A	13-04-1993
<hr/>			

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 mars 2001 (15.03.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01573	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340943/17820
Date du dépôt international (jour/mois/année) 08 juin 2000 (08.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 09 juin 1999 (09.06.99)
Déposant MARECHAL, Dominique etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

04 janvier 2001 (04.01.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Maria Kirchner no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 26 mars 2001 (26.03.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340943/17820	
Demande internationale no PCT/FR00/01573	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08 juin 2000 (08.06.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☐ le déposant ☐ l'inventeur ☒ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 26, avenue Kléber F-75116 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-45-00-92-02	
	no de télécopieur 01-45-00-46-12	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne ☐ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 20, rue de Chazelles F-75847 Paris Cedex 17 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-44-29-35-00	
	no de télécopieur 01-44-29-35-99	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices élus concernés
☒ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Fiona DOHERTY no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

